## (19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11)特許出願公表番号

特表2013-508739 (P2013-508739A)

(43) 公表日 平成25年3月7日(2013.3.7)

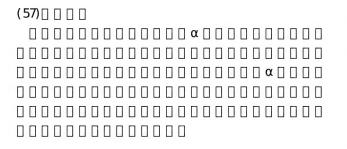
(51) Int.Cl.			FI			テーマコート	: (参考)
G01N	30/88	(2006.01)	GO1N	30/88	J	4C085	
GO 1 N	30/06	(2006.01)	GO1N	30/88	201G	4C086	
GO1N	30/86	(2006.01)	GO1N	30/06	E		
GO 1 N	30/04	(2006.01)	GO1N	30/86	$\mathbf{E}$		
A61K	39/395	(2006.01)	GO1N	30/04	P		
			審查請求 未記	清求 予何	<b>着審查請求 未請求</b>	(全 88 頁)	最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-536962 (P2012-536962)
(86) (22) 出願日	平成22年10月26日(2010.10.26)
(85) 翻訳文提出日	平成24年6月25日 (2012.6.25)
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/054125
(87) 国際公開番号	W02011/056590
(87) 国際公開日	平成23年5月12日 (2011.5.12)
(31) 優先権主張番号	61/255, 048
(32) 優先日	平成21年10月26日 (2009.10.26)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/262, 877
(32) 優先日	平成21年11月19日(2009.11.19)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/324, 635
(32) 優先日	平成22年4月15日 (2010.4.15)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(71) 出願人 599132904 ネステク ソシエテ アノニム スイス国, ブベイ, アブニュー ネスレ 55 (74) 代理人 100088155 弁理士 長谷川 芳樹 (74) 代理人 100114270 弁理士 黒川 朋也 (74) 代理人 100128381 弁理士 清水 義憲 (74) 代理人 100107456 弁理士 池田 成人 (74) 代理人 100140453 弁理士 戸津 洋介

最終頁に続く

## (54) 【発明の名称】抗TNF薬及び自己抗体の検出用アッセイ



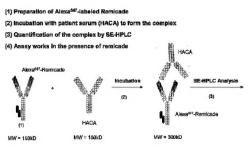


FIG. 4

П	_		_																													α									
															_	П	П	П	П	П	П	П	П	α	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П		
								_	_	_	_	_	_	_	_	_		_		_	_				_	_	_	_	_	_											
<ul><li>α</li></ul>								_ α															α																		
																						_																		1	.0
							α	Ц					П	П				П	Ц	Ц		П	П																	_	.0
	_																							α																	
																								α																	
		_	α																																						
																							α																		
																																α								2	20
						-																																			
	_		_																																						
	_	_																								_													-		
	Ц	П	Ш	Ш	П		Ц		Ш	П	Ц	Ш	Ш	Ц	П	Ц	Ц	u	П	П	П				Ц				Ш			Ш	Ш	Ц	П	П		Ц	Ц		
								_																																3	30
													α																												
					_																																				
									-																																
				Ш	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	П	Ц	Ц	Ц		П	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	П	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц		П	П	Ц	Ц	Ц	Ц	4	Ю
														α																											
																																								5	0

```
10
 \  \, \square \  \  \, \square \  
20
   30
40
   50
```

```
10
20
30
40
   lpha _{\square} _{\square}
 \  \, \square \  \  \, \square \  
50
```

```
10
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
20
П
30
40
50
```

											α []																													
																										_ α														
																																								10
						_																																		
																					-																			
																											μ													20
П					α Π										_																	α								
																			_																					
													α																_	_	_			_						
			_																																					30
																			Ш	П	Ш	Ш	Ц	П	П	u	Ц	П	Ц		Ш	Ц	Ц	П	Ц	Ш	Ц	П	П	
_																			П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П		П	П	П	П	П	П	П	П	П	
							_																																	
																												] [		] [	_		JL	JL	JL	JL	JL	] [	J	40
																																								40
						Т	α																																	
	П	П	П	П	П	П	α	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	Г	П	7 [	1 [	1 [	1 [	1 [	1 [	1 [	1 [	7 [	7	50

									α 																	α												
		_																																				
																								α														10
	_					_	_						_																									
				_	α	_																																
					П					П	П		П	П	П	П	П	П	П	П	_	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П		П	П	П	П	
_																													_					7				20
			α 											_ _ α																		П						20
													α []																	_ α							_	
															_ α																							
																																						30
	_		П	П						Δ	П	П	П	П									П		П		П					П	П				_	30
			-	_		_		_			_	_		_		_	_	-		_	_	-	_					_			_	_				_		
														_	_	_	_	_									_	_										
																																						40
Ī																			-																			
																																						50

Ī						α								_				_				_																	
															-		-					] [	] [	] ] [	] ] [	] [	] [	] ] [	] [	] [	] [		] [		] ]				
														_	_		_											_		_	_								
	_						_	_	_																														
					_	α																																	10
_																																							
П																																							
_	_							П	П	П	П	П			П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	Г	1 [	1 [	1 [	1 [	ıг	1 [	lΓ	1 [	1 [	1 [	1	
										_		_						ш					Ш			ш		J L				I L.						_	
1					_																																		20
								_	_	_	_	_					_	_											_	_							_		
_																	Ш	П	П	Ц		П	Ц	П		u	Ц	Ц	Ц	П	Ц	Ц	П	Ц	П		П	П	
Ī																																							
			_	_			_	_																															
_	_	_																																					
_																																							30
																								_															
	_							α																α															
														_ [] α			_	П	П	П	П	П			П														
															α Π					_ _ α									П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	40
								П	П	П				_	_	_	_						_						_	_		_	_		_	_	_	_	
											_	П		_	_	_	_	_	_	_	_	_	П				П	П	Ш	П	ш	Ш	П	Ц			П	П	
													_																										
									_		_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_		_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	
									_	α []	_																		Ц			Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	50

```
10
20
30
40
50
```

```
10
20
 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0
30
40
 \  \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 
50
 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0
```

```
10
20
30
40
  \  \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 
50
```

10
20
30
40
50

```
10
20
30
40
50
```

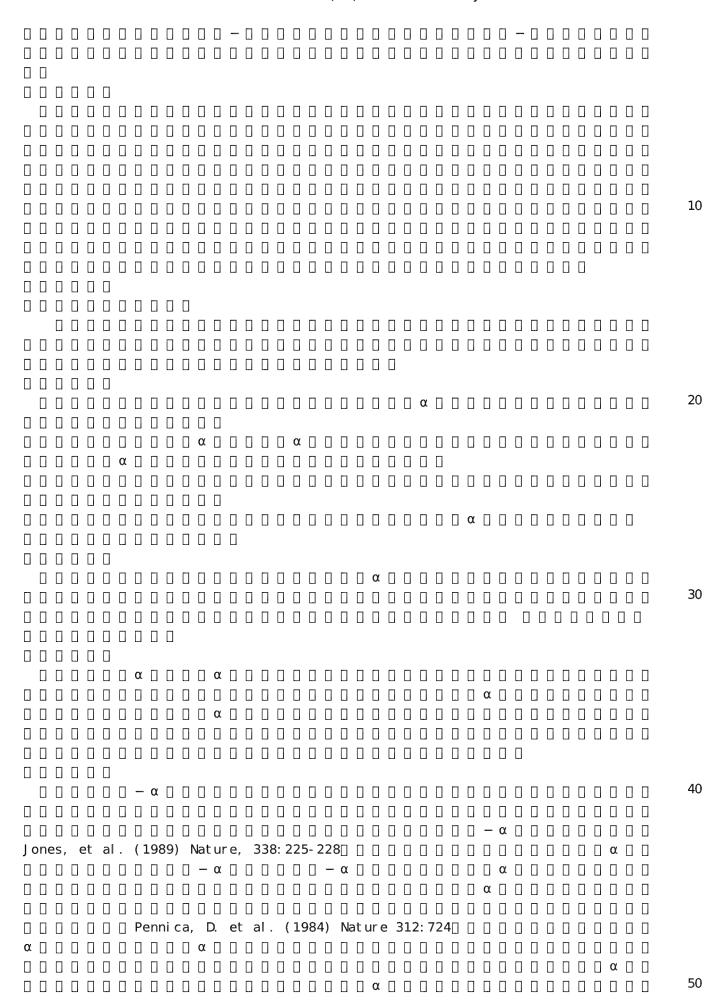
```
 \  \, \square \  \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \  \  \, \square \  \  \, \square \  \  \  \, \square \  \  \  \, \square \  \  \  \
                                                                                                                                          10
20
30
40
50
```

```
10
20
30
40
50
```

```
10
20
   30
 \  \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 
40
 \  \  \, \square \  \  \, \square \  \  \  \, \square \  \  \, \square \  \  \  \, \square \  \  \  \, \square \  \  \
50
```

	10
	20
	30
	40
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	50

```
10
20
30
40
50
```



```
 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, \, 0 \
10
 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 
20
   30
Tyr - Ser - Gl n- Val - Leu- Phe- Lys - Gl y - Gl n- Gl y - Cys - Pro - Ser - Thr - Hi s - Val - Leu- Leu- Thr - Hi s -
Thr-IIe 🛮 🗎
Tyr-Gln-Thr-Lys-Val-Asn-Leu-Leu-Ser-Ala-IIe-Lys-Ser-Pro-Cys-Gln-Arg-Glu-Thr-Pro-
                                                                                                                                   40
Glu-Gly∏
🛮 🔻 🖹 🗘 🖟 R. Haugland, The Handbook-A Guide to Fluorescent Probes and La
beling Technologies, 10<sup>th</sup> Edition, Molecular probes, Inc. (2005) [ [ ] [ ] [ ]
50
```

```
10
20
30
40
50
```

```
10
20
30
 \  \  \, \square \ \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \ \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, \square \  \, 
40
50
```

```
10
20
lpha lph
30
40
50
```

```
10
20
 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, \alpha \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 
30
40
50
```

10
20
30
40
50

```
10
20
30
40
50
```

```
10
 \  \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \,
20
30
40
 \  \, \square \  \  \, \square \  
50
```

```
 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 
                                                                                                                         10
20
30
40
   \  \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 
50
```

```
 \  \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ 
                                                                                                                                                                                 10
 \  \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ 
20
 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \
30
40
    50
```

	10
	20
	30
	40
	50

```
0 0 0 0 0 severe
10
20
30
40
50
```

				] [																																			
		П		1 [	1																																		
		П		] L	•	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П																
	П	П		) L		П	П	П	П	П	П	Ш	П	П	Ш	П	П	Ш	П	П	Ц	Ш	Ш																
	П	П		] L	] ]	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	_	li f	fi	ci	ام ا				
П	П	П		л Г 1 Г	л 1 П		П		П	П	П	П	Ш	Ц	Ц	Ц	Ц	П	П	П	Ц	Ш	П	П	П	П	П	П	Ц	П	C.		' '	Ci	ا در	ם נ			
П	П	П		, L		Ш	Ш	Ш																															
	П	П	ПГ				П	П	П	П	П	П	П	П																									
	П	П				П	Ш	П	П	Ш	Ш	ш	Ш	ш																								1	0
	П	П	пг	) [	-		П		П	П	П	П	П	П	П	П		П		П	П	П	П	П	П	П													
П	П	П	ПГ	, _ ] [	_	Ш	Ш	П	ш	ш	ш	ш	Ш	ш	П	ш	ш	ш	Ш	ш	ш	ш	ш	ш	ш	ш													
П	П	П	пг	, _ ] [	•	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П		П								
	П	П		] [	1	_		_																															
				] [	] []																																		
				] [																																			
				] [	]																																		
				] [																																			
				] [	]																																		
				] [																															re	/ers	5	2	0
al				] [																																			
					]																																		
				] [																																			
				] [																																			
					]																																		

## 

	治療及び診断モノクローナル抗体	
製品名	治験依頼者	適応症
	感染症	
Synagis (商標) パリビズマブ	MedImmune 社	呼吸器系合胞体ウイルス(RSV) の予防
抗HIV-1 MAb	Polymun Scientific社 オーストリア、ヴィエナ	HIV 感染治療
CCR5 MAb	Hunan Genome Sciences 社 メリーランド州ロックビル	HIV 感染
Cytolin (商標) 抗 CD8 MAb	CytoDyn 社 ニューメキシコ州サンタフェ	HIV 感染
NMO1	SRD Pharmaceuticals 社 カリフォルニア州ロサンゼルス	HIV 感染
PRO 140	Progenics Pharmaceuticals社 ニューヨーク州タリータウン	HIV 感染
TNX	355 Tanox MAb HIV 感染フェーズ (Please) II	355 Tanox MAb HIV 感染フェース
ABthrax(商品名) ラキシバクマブ(raxibacumab)	Human Genome Sciences 社	炭疽
Anthim(商品名) (ETI-204) (オーファンドラッグ)	Elusys Therapeutics社	炭疽
抗 hsp90 MAb	NeuTec Pharma社	カンジダ症
抗staph MAb	MedImmune 社	ブドウ球菌感染の予防
Aurexis テフィバズマブ	Inhibitex 社	黄色ブドウ球菌血症の予防及び 治療
バビツキシマブ	Peregrine Pharmaceuticals 社	C型肝炎治療
MDX-1303	Medarex 社 PharmAthene 社	炭疽
Numax(商品名) モタビズマブ	MedImmune 社	RSV
Tarvacin (商品名)	Peregrine 社	C型肝炎
バビツキシマブ	Pharmaceuticals 社	
XTL 6865	XTL Biopharmaceuticals 社	C型肝炎
	 自己免疫疾患	
Humira (商標) アダリムマブ	Abbott Laboratories 社	慢性関節リウマチ
ァッパスマン Remicade (商品名) インフリキシマブ	Centocor 社	クローン病、慢性関節リウマチ
<u>「ファッ、フェッー</u> Rituxan (商標)	Genentech 社	B細胞非ホジキンリンパ腫、リッ
リチキシマブ(ritiximab)	Biogen Idec 社	キサン治療後の患者における再発。 慢性関節リウマチ
Tysarbi(商標) ナタリズマブ	Biogen Idec 社	多発性硬化症(Multiple scleorisis)
ART 874	Abbott Laboratories 社	多発性硬化症
Actemra	Roche 社	慢性関節リウマチ
AME 527	Applied Molecular 社	慢性関節リウマチ
AMG 108	Amgen 社	慢性関節リウマチ
AMG 714	Amgen 社	慢性関節リウマチ
抗 CD16 MAb	MacroGenics 社	免疫性血小板減少症 (thrombocytopenic)
CNTO 1275	Centocor 社 ペンシルバニア州ホーシャム (Horham)	多発性硬化症

ダクリズマブ	PDL BioPharma 社	多発性硬化症
	<u>-</u>	
(抗 CD25 MAb)	カリフォルニア州フリーモント	(呼吸器も参照)
	Biogen Idec 社	
	│マサチューセッツ州ケンブリッジ	
デノスマブ (denosumah)	Amgen 社	慢性関節リウマチ
(AMG 162)	カリフォルニア州サウザンドオー	
(Amu 102)		
	クス	
ETI-201	Elusys Therapeutics 社	SLE
	ニュージャージー州パインブルッ	
	2	
ゴリムマブ		
コリムマノ	Centocor 社	慢性関節リウマチ
	ペンシルバニア州ホーシャム	
HuMax-CD20	Genmab 社	慢性関節リウマチ
(オファツムマブ)	ニュージャージー州プリンストン	
- (カンノンス・ン/ Humira (商標)	Abbott Laboratories 社	34 to 44 35 44 4/
	ADDOLL Laboratories AL	強直性脊椎炎
アダリムマブ		若年性関節リウマチ
HuZAF (商品名)	PDL BioPharma社	慢性関節リウマチ
フォントリズマブ	カリフォルニア州フリーモント	
242177.12	Biogen Idec 社	
	┃ マサチューセッツ州ケンブリッジ	
IMMU-106	Immunomedics 社	自己免疫疾患
(hCD20)	ニュージャージー州モリスプレー	
,	ンズ	
1b.01.1 D / + D 5:		ME ALBERTA LI TITULA COLO
LymphoStat-B(商品名)	Human Genome	慢性関節リウマチ、SLE
ベリムマブ	Sciences 社	
	メリーランド州ロックビル	
MED1-545	Medarex 社	狼瘡
	·-	2尺7层
(MDX-1103)	ニュージャージー州プリンストン	
	MedImmune 社	
	メリーランド州ゲイザースバーグ	
MLN 1202	Millennium	多発性硬化症
MEN 1202	Pharmaceuticals 社	多允任权记述
	<u>-</u>	
	マサチューセッツ州ケンブリッジ	
オクレリズマブ	Genentech 社	慢性関節リウマチ
(二次抗 CD20)	カリフォルニア州サウスサンフラ	
(R1594)	ンシスコ	
(K1394)		
	Biogen Idec 社	
	│マサチューセッツ州ケンブリッジ	
	Roche 社	
	ニュージャージー州ナットリー	
01/70 17:		
0KT3-ガンマー 1	Johnson & Johnson 社	乾癬性関節炎
	Pharmaceutical Research &	
	Development 社	
	ニュージャージー州ラリタン	
D'I /+		18 44 88 65 11 ±
Rituxan(商標)リツキシマブ	Genentech 社	慢性関節リウマチ
	カリフォルニア州サウスサンフラ	(DMARD 不充分応答者)、狼瘡、原
	ンシスコ	発性進行型多発性硬化症、SLE
	Biogen Idec 社	(癌も参照)再発寛解型多発性硬
	マサチューセッツ州ケンブリッジ	化症
TRX 1	TolerRx 社	皮膚狼瘡エリテマトーデス
(抗 CD4)	マサチューセッツ州ケンブリッジ	(cutaneous lupus
		erythetnatosus )
	<u> </u>	or fellocitatoodo /
ReoPro(商標)	Centocor ≱t	Fo. MI / IV AND   MI THE (/ ) - TO K.F.
	Centocor 社	抗血小板 血餅の予防   (PTCA) マンギナ (PTCA)
ReoPro(商標) アブシキシマブ	Eli Lilly社	(PTCA)、アンギナ (PTCA)
		(PTCA)、アンギナ (PTCA)
アブシキシマブ ウルトキサズマブ	Eli Lilly 社 Teijin Pharma社	(PTCA)、アンギナ (PTCA) 溶血性尿毒症(hemolytic uremic)
アブシキシマブ ウルトキサズマブ アフェリモマブ	Eli Lilly社 Teijin Pharma社 Abbot Laboratories社	(PTCA)、アンギナ (PTCA) 溶血性尿毒症 (hemolytic uremic) 敗血症、敗血性ショック
アブシキシマブ ウルトキサズマブ	Eli Lilly社 Teijin Pharma社 Abbot Laboratories社 Alexion Pharmaceuticals社	(PTCA)、アンギナ (PTCA) 溶血性尿毒症(hemolytic uremic)
アブシキシマブ ウルトキサズマブ アフェリモマブ	Eli Lilly社 Teijin Pharma社 Abbot Laboratories社	(PTCA)、アンギナ (PTCA) 溶血性尿毒症 (hemolytic uremic) 敗血症、敗血性ショック
アブシキシマブ ウルトキサズマブ アフェリモマブ エクリズマブ	Eli Lilly 社 Teijin Pharma 社 Abbot Laboratories 社 Alexion Pharmaceuticals 社 癌	(PTCA)、アンギナ (PTCA) 溶血性尿毒症 (hemolytic uremic) 敗血症、敗血性ショック 発作性夜間血色素尿症
アブシキシマブ ウルトキサズマブ アフェリモマブ	Eli Lilly社 Teijin Pharma社 Abbot Laboratories社 Alexion Pharmaceuticals社	(PTCA)、アンギナ (PTCA) 溶血性尿毒症 (hemolytic uremic) 敗血症、敗血性ショック

Bexxar (商標)	GlaxoSmithKline 社	非ホジキンリンパ腫
Dexxar (間保)   トシツモマブ、	draxosini chki rne 41	非ハシャンリンハ腫 
ヨウ素   1131		
トシツモマブ		
Campath (商標)	Berlex Laboratories 社	B細胞慢性リンパ性白血病
アレムツズマブ	Genzyme 社	
Erbitux (商品名)	Bristol-Myers Squibb社	結腸直腸癌
セッキシマブ	Medarex 社	頭頸部の扁平上皮細胞癌
Herceptin (商標)	Genentech 社	HER2過剰発現転移性乳癌の
トラスツズマブ	donomedan (±	治療
Mylotarg (商品名)	Wyeth 社	急性骨髄性白血病
ゲムツズマブ	I II JOEN IE	
オゾガミシン		
OncoScint (商標)	CYTOGEN 社	結腸直腸癌の検出、ステージング
CR/OV	OTTOGEN IE	及びフォローアップ
サツモマブ		
ペンデチド		
ProstaScint (商標)	CYTOGEN 社	前立腺癌の検出、ステージング及
カプロマブ	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	びフォローアップ
ペンテテート		
Rituxan (商標)	Genentech 社	B 細胞非ホジキンリンパ腫、再発
リチキシマブ	Biogen Idec社	リツキサン治療後の患者におい
		τ
Verluma (商標) ノレツモマブ	DuPont Pharmaceuticals社	小細胞肺癌の検出
(noletumomab)		T THE STATE OF THE
Zevalin (商品名) イブリツモマ	IDFC Pharmaceuticals 社	非ホジキンリンパ腫
ブ チウキセタン		Jan 19 19 19 19 19 19 19 19 19 19 19 19 19
1311 huA33	Life Science Pharmaceuticals 社	結腸直腸癌
	コネチカット州グリニッジ	
1D09C3	GPC Biotech 社	再発/難治性B細胞リンパ腫
	マサチューセッツ州ウォルサム	11700 XEVE IX = 11200 7 2 3 122
AGS PSCA MAb	Agensys 社	前立腺癌
	カリフォルニア州サンタモニカ	··· - ··· -
	Merck 社	
	ニュージャージー州ホワイトハウ	
	スステーション	
AMG 102	Amgen 社	癌
	カリフォルニア州サウザンドオー	
	クス	
AMG 479	Amgen 社	癌
	カリフォルニア州サウザンドオー	
	クス	
AMG 623	Amgen 社	B細胞慢性リンパ性白血病
	<b>サウザンドオークス</b>	
		(CLL)(自己免疫も参照)
AMG 655	Amgen 社	(CLL)(自己免疫も参照) 癌
	Amgen 社 サウザンドオークス	癌
AMG 655 AMG 706	Amgen 社 サウザンドオークス Amgen 社	癌 イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲
AMG 706	Amgen 社 サウザンドオークス Amgen 社 サウザンドオークス	癌 イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌
	Amgen 社 サウザンドオークス Amgen 社 サウザンドオークス Arngen 社	癌 イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌 イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲
AMG 706	Amgen 社 サウザンドオークス Amgen 社 サウザンドオークス Arngen 社 カリフォルニア州サウザンドオー	癌 イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌
AMG 706	Amgen 社 サウザンドオークス Amgen 社 サウザンドオークス Arngen 社 カリフォルニア州サウザンドオー クス	癌 イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌 イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌
AMG 706	Amgen 社 サウザンドオークス Amgen 社 サウザンドオークス Arngen 社 カリフォルニア州サウザンドオー クス Biogen Idec 社	癌 イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌 イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲
AMG 706 AMG 706 抗 CD23 MAb	Amgen 社 サウザンドオークス Amgen 社 サウザンドオークス Arngen 社 カリフォルニア州サウザンドオー クス Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ	癌 イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌 イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌 CLL
AMG 706	Amgen 社 サウザンドオークス Amgen 社 サウザンドオークス Arngen 社 カリフォルニア州サウザンドオー クス Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ Biogen Idec 社	癌 イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌 イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌
AMG 706 AMG 706 抗 CD23 MAb 抗 CD80 MAb	Amgen 社 サウザンドオークス Amgen 社 サウザンドオークス Arngen 社 カリフォルニア州サウザンドオー クス Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ	癌 イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌 イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌 CLL 非ホジキンB
AMG 706 AMG 706 抗 CD23 MAb 抗 CD80 MAb 抗イディオタイプ	Amgen 社 サウザンドオークス Amgen 社 サウザンドオークス Arngen 社 カリフォルニア州サウザンドオー クス Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ Viventia Biotech 社	癌 イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌 イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌 CLL
AMG 706  AMG 706  抗 CD23 MAb  抗 CD80 MAb  抗イディオタイプ 癌ワクチン	Amgen 社 サウザンドオークス Amgen 社 サウザンドオークス Arngen 社 カリフォルニア州サウザンドオー クス Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ Viventia Biotech 社 オンタリオ州トロント	癌 イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌 イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌 CLL 非ホジキンB 悪性黒色腫
AMG 706  AMG 706  抗 CD23 MAb  抗 CD80 MAb  抗イディオタイプ 癌ワクチン 抗リンフォトキシン	Amgen 社 サウザンドオークス Amgen 社 サウザンドオークス Arngen 社 カリフォルニア州サウザンドオー クス Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ Viventia Biotech 社 オンタリオ州トロント Biogen Idec 社	癌 イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌 イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌 CLL 非ホジキンB
AMG 706  AMG 706  抗 CD23 MAb  抗 CD80 MAb  抗イディオタイプ 癌ワクチン 抗リンフォトキシン ベータ受容体	Amgen 社 サウザンドオークス Amgen 社 サウザンドオークス Arngen 社 カリフォルニア州サウザンドオー クス Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ Viventia Biotech 社 オンタリオ州トロント	癌 イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌 イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌 CLL 非ホジキンB 悪性黒色腫
AMG 706  AMG 706  抗 CD23 MAb  抗 CD80 MAb  抗イディオタイプ 癌ワクチン 抗リンフォトキシン ベータ受容体 MAb	Amgen 社 サウザンドオークス Amgen 社 サウザンドオークス Arngen 社 カリフォルニア州サウザンドオー クス Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ Viventia Biotech 社 オンタリオ州トロント Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ	癌     イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌     イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌     CLL     非ホジキンB     悪性黒色腫     固形腫瘍
AMG 706  AMG 706  抗 CD23 MAb  抗 CD80 MAb  抗イディオタイプ 癌ワクチン 抗リンフォトキシン ベータ受容体	Amgen 社 サウザンドオークス Amgen 社 サウザンドオークス Arngen 社 カリフォルニア州サウザンドオー クス Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ Viventia Biotech 社 オンタリオ州トロント Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ Somanta Pharmaceuticals 社	癌 イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌 イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌 CLL 非ホジキンB 悪性黒色腫
AMG 706  AMG 706  抗 CD23 MAb  抗 CD80 MAb  抗イディオタイプ 癌ワクチン 抗リンフォトキシン ベータ受容体 MAb  抗 PEM MAb	Amgen 社 サウザンドオークス Amgen 社 サウザンドオークス Arngen 社 カリフォルニア州サウザンドオー クス Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ Viventia Biotech 社 オンタリオ州トロント Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ Somanta Pharmaceuticals 社 カリフォルニア州アーバイン	癌     イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌     イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌     CLL     非ホジキンB     悪性黒色腫     固形腫瘍     癌
AMG 706  AMG 706  抗 CD23 MAb  抗 CD80 MAb  抗イディオタイプ 癌ワクチン 抗リンフォトキシン ベータ受容体 MAb	Amgen 社 サウザンドオークス Amgen 社 サウザンドオークス Arngen 社 カリフォルニア州サウザンドオー クス Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ Viventia Biotech 社 オンタリオ州トロント Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ Somanta Pharmaceuticals 社	癌     イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌     イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌     CLL     非ホジキンB     悪性黒色腫     固形腫瘍

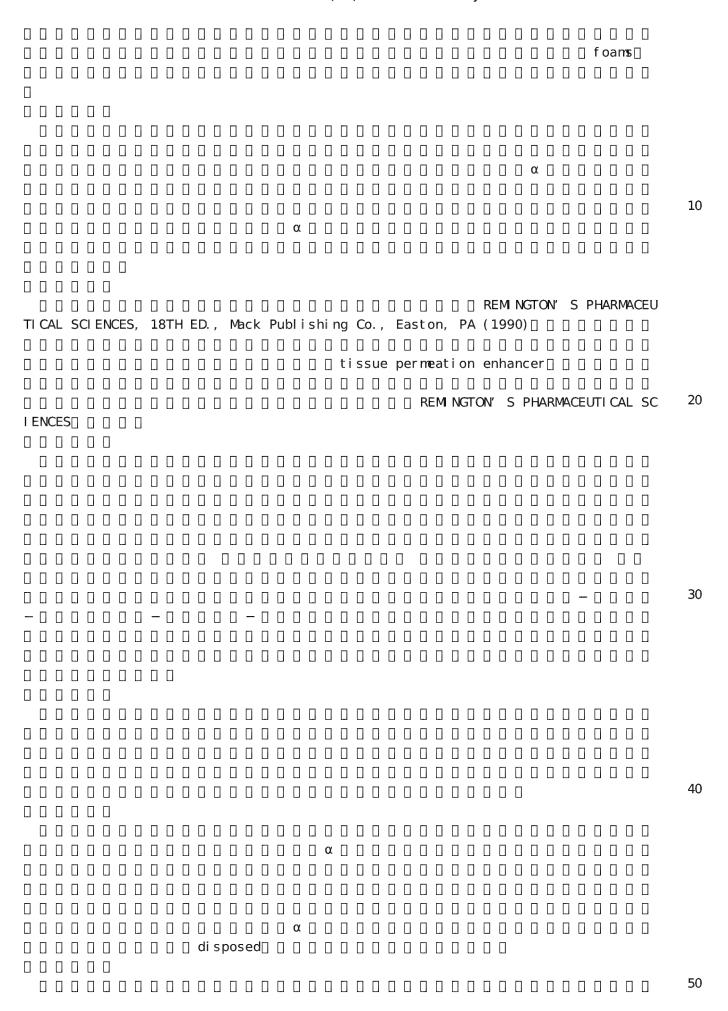
Avastin (商標) ベバシズマブ	Conentach th	<b>五</b>
AVASLIII(商標)へハンスマフ	Genentech 社   カリフォルニア州サウスサンフラ	再発転移性結腸直腸癌   第一選択の転移性乳癌、第一選択
4VE 0000 - 4 5 2 2 2	ンシスコ	の非扁平上皮 NSCLC 癌
AVE 9633 マイタンシンーロード	sanofi aventis社	AML
(Ioaded)抗 CD33 MAb	ニュージャージー州ブリッジウォ	
	ーター	
バビツキシマブ	Peregrine Pharmaceuticals社	固形腫瘍(感染症も参照)
	カリフォルニア州タスティン	
CAT 3888	Cambridge Antibody Technology	ヘアリー細胞白血病
	社	
キメラ MAb	米国国立癌研究所	神経芽腫
CNTO 328	Centocor 社	腎癌
Cotara (商品名)	Peregrine Pharmaceuticals 社	脳腫瘍
ビバツズマブ	Boehringer Ingelheim	癌
	Pharmaceuticals 社	
	コネチカット州リッジフィールド	
CP-751、871	Pfizer 社	多発性骨髄腫癌
CS 1008	Daiichi Sankyo Sankyo	
	Sankyo Pharma Development 社	
	ニュージャージー州パーシッパニ	
	_	
BrevaRex (商品名)	ViRexx 社	乳癌、複数
抗体ベースの免疫治療	アルバータ州エドモントン	骨髄腫
デノスマブ	Amgen 社	乳癌又は前立腺癌のホルモンア
// // /	, vingon 11	ブレーション治療により誘発さ
		れた骨量減少、骨転移のない生存
		延長(自己免疫、その他も参照)
	W 11.1. 1104.±1	乳癌における骨転移
エクロメキシマブ	Kyowa Hakko USA 社	悪性黒色腫
(ecromeximab)		
EMD 273063	EMD Lexigen 社	固形腫瘍 悪性黒色腫、神経芽腫、
		SCLC
Erbitux (商品名)	Bristol Myers Squibb社	頭/頸部癌、第一選択の膵臓
		(palicreatic)癌、第一選択の
		NSCLC 癌、第二選択の NSCLC 癌、
		第一選択の結腸直腸癌、第二選択
		の結腸直腸癌
GMK	Progenies Pharmaceuticals社	高リスク患者における原発性
		(primacy) 黒色腫除去手術後の
		再発予防
Campath (商標) アレムツズマブ	米国国立癌研究所	白血病、リンパ腫
campagn (Intibity ) to my transfer	メリーランド州ベセスダ	
	Berlex Laboratories <sup>‡†</sup>	
	ニュージャージー州モントビル	
Herceptin(商標)トラスツズマ	Genentech 社	│ │初期ステージ HER2 陽性乳癌 第
nerceptin (商標) ドラスラスマ   ブ	defiencedf f4   カリフォルニア州サウスサンフラ	一選択の転移性 HER2 陽性乳癌
1	カリフォルーア州リウスリフフラ   ンシスコ	
	/ / / -	Taxotere (商標)との組み合わ
HOC FTD1	Human Oanan O.;	せ
HGS-ETR1	Human Genome Sciences 社	血液系腫瘍及び固形腫瘍
	メリーランド州ロックビル	
HGS ETR2	Human Genome Sciences 社	血液系腫瘍及び固形腫瘍
(マパツムマブ)	メリーランド州ロックビル	
HGS-TR2J	Human Genome Sciences 社	進行性固形腫瘍
	メリーランド州ロックビル	
HuC242-DM4	ImmunoGen 社	結腸直腸癌、消化管癌、NSCLC癌、
	マサチューセッツ州ケンブリッジ	膵癌
HuMax-CD4	Genmab 社	皮膚T細胞性リンパ腫
(ザノリムマブ)	ニュージャージー州プリンストン	非皮膚T細胞性リンパ腫
	Serono社	The state of the s
	oct one 程   マサチューセッツ州ロックランド	
HuMax CD20	マックユーセック州ロックフラド   Gemnab 社	CLL、非ホジキンリンパ腫 (自己
(オファツムマブ)	ニュージャージー州プリンストン	免疫も参照)
HuMax-EGFr	Genmab 社	<b>」</b> 頭頸部癌
·	ニュージャージー州プリンストン	1

huN901-DM1	ImmunoGen 社	SCLC 多発性骨髄腫
	マサチューセッツ州ケンブリッジ	
イピリムマブ (MDX	Bristol-Myers Squibb 社 Medarex	黒色腫の単剤療法
	社、プリンストン	無己煙ジーの水体   白血病、リンパ腫、卵巣癌、前立
	性、フリンストン	
		腺癌、腎細胞癌 黒色腫(MCX-010
		+/- DTIC)
		第二選択の転移性黒色腫
		(MDX-010 ジソモチド
		(disomotide)/オーバーモチド
		( overmotide ) MDX-1379)
M195-ビスマス	Actinium 社	AML
		AMIL
213 コンジュゲート	Pharmaceuticals 社	
	┃ニュージャージー州フローラムパ	
	一ク	
M200(ボロシキシマブ	PDL BioPharma 社	進行性固形腫瘍
(volocixirnab))	カリフォルニア州フリーモント	
(**************************************	Biogen Idec 社	
	-	
MAI 11 51 4	マサチューセッツ州ケンブリッジ	
MAb HeFi-1	米国国立癌研究所	リンパ腫、非ホジキンリンパ腫
	メリーランド州ベセスダ	
MDX-060	Medarex 社	ホジキン病、未分化大細胞リンパ
(イラツムマブ)	ニュージャージー州 プリンストン	腫
MDX-070	Medarex 社	前立腺癌
	medal ex 社   ニュージャージー州プリンストン	13-2
MDX-214		   ECFR 発現性癌
MDA-214	Medarex 社	EUFK 宪現性癌
	ニュージャージー州 プリンストン	
MEDI-507	MedImmune 社	T細胞性リンパ腫感染
シプリズマブ	メリーランド州ゲイザースバーグ	黒色腫、前立腺癌
MED1-522	Med Immune ネ±	固形腫瘍
	メリーランド州ゲイザースバーグ	
	米国国立癌研究所	
	メリーランド州ベセスダ	
	Med Immune 社	
	メリーランド州ゲイザースバーグ	
MORAb 003	Morphotek 社	卵巣癌
	ペンシルバニア州エクストン	
MORAb 009	Morphotek 社	メソテリン発現性腫瘍
	ペンシルバニア州エクストン	
ノイラジアブ (neuradiab)	Bradmer	膠芽細胞腫
	Pharmaceuticals 社	10> >1 4440-0E
	ケンタッキー州ルイビル	#= T6 \
ニモツズマブ	YM Biosciences 社	転移性膵癌、NSCLC 血液悪性疾患
(オーファンドラッグ)	オンタリオ州ミシサーガ	(自己免疫も参照)
オクレリズマブ	Genentech 社	
(二次抗 CD20)	カリフォルニア州サウスサンフラ	
(R1594)	ンシスコ	
	Biogen Idec 社	
	broger rucc +2   マサチューセッツ州ケンブリッジ	
	Roche 社	
2 11 (1 = = :	ニュージャージー州ナットリー	
Omnitarg (商品名)	Genentech 社	卵巣癌
ペルツズマブ	カリフォルニア州サウスサンフラ	
	ンシスコ	
OvaRex (商標)	ViRexx MAb	卵巣癌
オレゴボマブ	アルバータ州エドモントン	
PAM 4	Merck 社	
I FMI T	Merck 社   ニュージャージー州ホワイトハウ	10年7年
	1	
	スステーション	
パニツムマブ (rlluMAb EGFr)	Abgenix 社	結腸直腸癌
Proleukin(商標)	Chiron 社	非ホジキンリンパ腫
PSMA	カリフォルニア州エメリービル	前立腺癌
	Progenics Pharmaceuticals 社	
	ニューヨーク州タリータウン	
	<u> </u>	

DATES D. II. TI. SAM	I B . I . I I	4-7-14 St E
R1550 RadioTheraCIM	Roche 社	転移性乳癌
	ニュージャージー州ナットリー	神経膠腫
	YM YM BioSciences 社	
	│オンタリオ州ミシサーガ	
RAV 12	Raven Biotechnologies 社	癌
	カリフォルニア州サウスサンフラ	752
	ンシスコ	
D (-1-1-)		E7
Renearex (商標)	Wilex Miulich 社	腎癌
G250	ドイツ	
Rituxan (商標)	Genentech 社	緩慢性非ホジキンリンパ腫導入
リツキシマブ	カリフォルニア州サウスサンフラ♡	療法(自己免疫も参照)再発性又
• • • •	ンシスコ	は難治性 CLL
	Biogen Idec 社	1000
	, —	
	マサチューセッツ州ケンブリッジ	
SGN30	Seattle Genetics 社	皮膚未分化大細胞 MAb リンパ腫、
(オーファンドラッグ)	ワシントン州ボセル	全身性未分化大細胞リンパ腫、ホ
		ジキン病
SGN-33 (リンツズマブ)	Seattle Genetics 社	AML、骨髄異形成症候群 CLL 多発
SGN-40	ワシントン州ボセル	性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫
3UN-40	l l	注音聴煙、非小ンヤンリンハ煙
	Seattle Genetics 社	
	ワシントン州ボセル	
シブロツルツナブ	Life Science Pharmaceuticals 社	結腸直腸癌、頭頸部の癌、肺癌
(sibroturtunab)	│コネチカット州グリニッジ	
Tarvacin (商品名)	Peregrine Pharmaceuticals 社	固形腫瘍(感染も参照)
	カリフォルニア州タスティン	国沙庭場(恋未ひ多無)
バビツキシマブ		
チシリムマブ	Pfizer 社	転移性黒色腫 前立腺癌 チシリ
	ニューヨーク 州ニューヨーク	ムマブ
TNX-650	Tanox 社	ホジキン病 白血病、リンパ腫 非
Zevalin (商品名)	テキサス州ヒューストン	ホジキンリンパ腫
イブリツモマブ	米国国立癌研究所	
チウキセタン	ベセスダ	
ナリヤセメン		
	Biogen 社	
	循環器疾患	
MLN 1202	Millennium Pharmaceuticals 社	アテローム硬化症
	マサチューセッツ州ケンブリッジ	(自己免疫も参照)
ペキャリズフブ	Alevian Pharmaceuticals ≵t	ヨ性小時神悪 小師ハイハイ
ペキセリズマブ	Alexion Pharmaceuticals 社	急性心筋梗塞、心肺バイパス
ペキセリズマブ	コネチカット州チェシャイアー	急性心肋梗塞、心肺ハイハス
ベキセリズマブ	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble	念性心筋梗塞、心肺ハイハス
ペキセリズマブ	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社	念性心筋梗塞、心肺ハイハス
ペキセリズマブ	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble	念性心筋梗塞、心肺ハイハス
ペキセリズマブ	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン	念性心筋梗塞、心肺ハイハス
ペキセリズマブ	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン 糖尿病及び関連症状	念性心筋梗塞、心肺ハイハス
	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン 糖尿病及び関連症状	
抗 CD3 MAb	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン 糖尿病及び関連症状  MacroGenics 社 メリーランド州ロックビル	1 型糖尿病
	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン 糖尿病及び関連症状	
抗 CD3 MAb	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン 糖尿病及び関連症状  MacroGenics 社 メリーランド州ロックビル	1 型糖尿病
抗 CD3 MAb	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン 糖尿病及び関連症状  MacroGenics 社 メリーランド州ロックビル Johnson & Johnson 社 Pharmaceutical Research &	1 型糖尿病
抗 CD3 MAb OKT3ーガンマー 1	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン 糖尿病及び関連症状  MacroGenics 社 メリーランド州ロックビル Johnson & Johnson 社 Pharmaceutical Research & Development 社	1 型糖尿病 1 型糖尿病
抗 CD3 MAb OKT3ーガンマー 1 TRX 4	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン 糖尿病及び関連症状  MacroGenics 社 メリーランド州ロックビル Johnson & Johnson 社 Pharmaceutical Research & Development 社  TolerRx 社	1 型糖尿病
抗 CD3 MAb OKT3ーガンマー 1	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン 糖尿病及び関連症状  MacroGenics 社 メリーランド州ロックビル  Johnson & Johnson 社 Pharmaceutical Research & Development 社  TolerRx 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ	1 型糖尿病 1 型糖尿病
抗 CD3 MAb OKT3ーガンマー 1 TRX 4	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン 糖尿病及び関連症状  MacroGenics 社 メリーランド州ロックビル Johnson & Johnson 社 Pharmaceutical Research & Development 社  TolerRx 社	1 型糖尿病 1 型糖尿病
抗 CD3 MAb OKT3ーガンマー 1 TRX 4 (抗 CD3)	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン 糖尿病及び関連症状  MacroGenics 社 メリーランド州ロックビル  Johnson & Johnson 社 Pharmaceutical Research & Development 社  TolerRx 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ	1 型糖尿病 1 型糖尿病
抗 CD3 MAb  OKT3ーガンマー 1  TRX 4  (抗 CD3)  Remicade(商品名)	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン 糖尿病及び関連症状  MacroGenics 社 メリーランド州ロックビル  Johnson & Johnson 社 Pharmaceutical Research & Development 社  TolerRx 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ	1 型糖尿病 1 型糖尿病 1 型糖尿病
抗 CD3 MAb  OKT3ーガンマー 1  TRX 4  (抗 CD3)  Remicade (商品名) インフリキシマブ	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン 糖尿病及び関連症状  MacroGenics 社 メリーランド州ロックビル Johnson & Johnson 社 Pharmaceutical Research & Development 社  TolerRx 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ 消化器疾患  Centocor 社	1型糖尿病 1型糖尿病 1型糖尿病 クローン病
抗 CD3 MAb  OKT3ーガンマー 1  TRX 4  (抗 CD3)  Remicade(商品名)	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン 糖尿病及び関連症状  MacroGenics 社 メリーランド州ロックビル Johnson & Johnson 社 Pharmaceutical Research & Development 社 TolerRx 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ 消化器疾患  Centocor 社 Abbott Laboratories 社	1型糖尿病 1型糖尿病 1型糖尿病 クローン病 クローン病
抗 CD3 MAb  OKT3ーガンマー 1  TRX 4 (抗 CD3)  Remicade (商品名) インフリキシマブ ABT 874	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン 糖尿病及び関連症状  MacroGenics 社 メリーランド州ロックビル Johnson & Johnson 社 Pharmaceutical Research & Development 社  TolerRx 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ  消化器疾患  Centocor 社 Abbott Laboratories 社 イリノイ州アボットパーク	1 型糖尿病 1 型糖尿病 1 型糖尿病  1 型糖尿病  クローン病 クローン病 (自己免疫も参照)
抗 CD3 MAb  OKT3ーガンマー 1  TRX 4  (抗 CD3)  Remicade (商品名) インフリキシマブ	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン 糖尿病及び関連症状  MacroGenics 社 メリーランド州ロックビル Johnson & Johnson 社 Pharmaceutical Research & Development 社 TolerRx 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ 消化器疾患  Centocor 社 Abbott Laboratories 社 イリノイ州アボットパーク Centocor 社	1 型糖尿病 1 型糖尿病 1 型糖尿病  1 型糖尿病  クローン病 クローン病 (自己免疫も参照) クローン病 (Crolin's disease)
抗 CD3 MAb  OKT3ーガンマー 1  TRX 4 (抗 CD3)  Remicade (商品名) インフリキシマブ ABT 874	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン 糖尿病及び関連症状  MacroGenics 社 メリーランド州ロックビル Johnson & Johnson 社 Pharmaceutical Research & Development 社  TolerRx 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ  消化器疾患  Centocor 社 Abbott Laboratories 社 イリノイ州アボットパーク	1 型糖尿病 1 型糖尿病 1 型糖尿病  1 型糖尿病  クローン病 クローン病 (自己免疫も参照)
抗 CD3 MAb  OKT3ーガンマー 1  TRX 4 (抗 CD3)  Remicade (商品名) インフリキシマブ ABT 874	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン 糖尿病及び関連症状  MacroGenics 社 メリーランド州ロックビル Johnson & Johnson 社 Pharmaceutical Research & Development 社 TolerRx 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ 消化器疾患  Centocor 社 Abbott Laboratories 社 イリノイ州アボットパーク Centocor 社	1型糖尿病 1型糖尿病 1型糖尿病  1型糖尿病  クローン病 クローン病 (自己免疫も参照) クローン病 (Crolin's disease) フェーズ II
抗 CD3 MAb  OKT3ーガンマー 1  TRX 4 (抗 CD3)  Remicade (商品名) インフリキシマブ ABT 874	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン 糖尿病及び関連症状  MacroGenics 社 メリーランド州ロックビル Johnson & Johnson 社 Pharmaceutical Research & Development 社 TolerRx 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ 消化器疾患  Centocor 社 Abbott Laboratories 社 イリノイ州アボットパーク Centocor 社	1 型糖尿病 1 型糖尿病 1 型糖尿病  クローン病 クローン病(自己免疫も参照) クローン病(Crolin's disease)フェーズ II (自己免疫(autoinunurle)、皮
抗 CD3 MAb  OKT3ーガンマー 1  TRX 4 (抗 CD3)  Remicade (商品名) インフリキシマブ ABT 874  CN' I' 0 1275	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン 糖尿病及び関連症状  MacroGenics 社 メリーランド州ロックビル  Johnson & Johnson 社 Pharmaceutical Research & Development 社  TolerRx 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ  消化器疾患  Centocor 社  Abbott Laboratories 社 イリノイ州アボットパーク Centocor 社 ペンシルバニア州ホーシャム	1 型糖尿病 1 型糖尿病 1 型糖尿病  クローン病 クローン病(自己免疫も参照) クローン病(Crolin's disease)フェーズ II (自己免疫(autoinunurle)、皮膚も参照)(610) 651-6000
抗 CD3 MAb  OKT3ーガンマー 1  TRX 4 (抗 CD3)  Remicade (商品名) インフリキシマブ ABT 874  CN' I' 0 1275	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン 糖尿病及び関連症状  MacroGenics 社 メリーランド州ロックビル  Johnson & Johnson 社 Pharmaceutical Research & Development 社  TolerRx 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ  消化器疾患  Centocor 社  Abbott Laboratories 社 イリノイ州アボットパーク Centocor 社 ペンシルバニア州ホーシャム  Abbott Laboratories 社	1型糖尿病 1型糖尿病 1型糖尿病  クローン病 クローン病(自己免疫も参照) クローン病(Crolin's disease)フェーズ II (自己免疫 (autoinunurle)、皮膚も参照)(610)651-6000 クローン病フェーズ III
抗 CD3 MAb  OKT3ーガンマー 1  TRX 4 (抗 CD3)  Remicade (商品名) インフリキシマブ  ABT 874  CN' I' 0 1275	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン 糖尿病及び関連症状  MacroGenics 社 メリーランド州ロックビル  Johnson & Johnson 社 Pharmaceutical Research & Development 社  TolerRx 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ 消化器疾患  Centocor 社 Abbott Laboratories 社 イリノイ州アボットパーク Centocor 社 ペンシルバニア州ホーシャム  Abbott Laboratories 社 イリノイ州アボットパーク	1型糖尿病 1型糖尿病 1型糖尿病 クローン病 クローン病(自己免疫も参照) クローン病(Crolin's disease)フェーズ II (自己免疫 (autoinunurle)、皮膚も参照)(610)651-6000 クローン病フェーズ III (自己免疫、皮膚も参照)
抗 CD3 MAb  OKT3ーガンマー 1  TRX 4 (抗 CD3)  Remicade (商品名) インフリキシマブ ABT 874  CN' I' 0 1275	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン 糖尿病及び関連症状  MacroGenics 社 メリーランド州ロックビル  Johnson & Johnson 社 Pharmaceutical Research & Development 社  TolerRx 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ 消化器疾患  Centocor 社 Abbott Laboratories 社 イリノイ州アボットパーク Centocor 社 ペンシルバニア州ホーシャム  Abbott Laboratories 社 イリノイ州アボットパーク Medarex 社	1型糖尿病 1型糖尿病 1型糖尿病  クローン病 クローン病(自己免疫も参照) クローン病(Crolin's disease)フェーズ II (自己免疫(autoinunurle)、皮膚も参照)(610)651-6000 クローン病フェーズ III
抗 CD3 MAb  OKT3ーガンマー 1  TRX 4 (抗 CD3)  Remicade (商品名) インフリキシマブ  ABT 874  CN' I' 0 1275	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン 糖尿病及び関連症状  MacroGenics 社 メリーランド州ロックビル  Johnson & Johnson 社 Pharmaceutical Research & Development 社  TolerRx 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ 消化器疾患  Centocor 社 Abbott Laboratories 社 イリノイ州アボットパーク Centocor 社 ペンシルバニア州ホーシャム  Abbott Laboratories 社 イリノイ州アボットパーク	1型糖尿病 1型糖尿病 1型糖尿病 クローン病 クローン病(自己免疫も参照) クローン病(Crolin's disease)フェーズ II (自己免疫 (autoinunurle)、皮膚も参照)(610)651-6000 クローン病フェーズ III (自己免疫、皮膚も参照)
抗 CD3 MAb  OKT3ーガンマー 1  TRX 4 (抗 CD3)  Remicade (商品名) インフリキシマブ  ABT 874  CN' I' 0 1275	コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン 糖尿病及び関連症状  MacroGenics 社 メリーランド州ロックビル  Johnson & Johnson 社 Pharmaceutical Research & Development 社  TolerRx 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ 消化器疾患  Centocor 社 Abbott Laboratories 社 イリノイ州アボットパーク Centocor 社 ペンシルバニア州ホーシャム  Abbott Laboratories 社 イリノイ州アボットパーク Medarex 社	1型糖尿病  1型糖尿病  1型糖尿病  クローン病 クローン病(自己免疫も参照) クローン病(Crolin's disease)フェーズ III (自己免疫 (autoinunurle)、皮膚も参照)(610) 651-6000 クローン病フェーズ III (自己免疫、皮膚も参照) (847) 9361189

MDX-1100	Millennium Pharmaceuticals 社	潰瘍性大腸炎
Nuvion (商標)	マサチューセッツ州ケンブリッジ	
NUVION (商標)   ビジリズマブ	│PDT, BioPharma 社 │カリフォルニア州フリーモント	静脈内(l.V.) ステロイド難治性     潰瘍性大腸炎 クローン病
Tysarbi (商標)	Biogen Idec 社	クローン病
ナタリズマブ	マサチューセッツ州ケンブリッジ	) - 2 PA
	眼の症状	
	0 1 11	
ゴリムマブ 	│ Centocor 社 │ ペンシルバニア州ホーシャム	ブドウ膜炎(自己免疫も参照) 
	遺伝的疾患	
Soliris (商品名)	Alexion Pharmaceuticals 社	
エクリズマブ (オーファンドラ ッグ)	コネチカット州チェシャイアー	発作性夜間血色素尿症 (PNH)
	神経学的疾患	
RN624	Rinat Neuroscience 社	変形性関節症痛
	│ カリフォルニア州サウスサンフラ │ ンシスコ	
RN1219	Rinat Neuroscience 社	アルツハイマー病
MILIO	カリフォルニア州サウスサンフラ	777771 \ 714
	ンシスコ	
	呼吸器疾患	
		喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)
ABN 912	Novartis Pharmaceuticals 社	
	ニュージャージー州イーストハノ	
ABX-1L8	ーバー Amgen 社	COPD
ADA-ILO	Alligen 社   カリフォルニア州サウザンドオー	GOPD
AMG 317	Amgen 社	喘息
	カリフォルニア州サウザンドオー	
** = 11 =* = = =	Data in Data in	
ダクリズマブ (抗 CD25 MAb)	Protein Design Labs 社 カリフォルニア州フリーモント	喘息(自己免疫も参照)
(Dt ODZO IIIAD)	Roche 社	
	ニュージャージー州ナットリー	
MED1-528	MedImmune 社	喘息
抗TL-9 MAb	メリーランド州ゲイザースバーグ	
メポリズマブ	GlaxoSmithKline 社	喘息及び鼻ポリープ症(その他も
(抗 TL5 MAb)	│ペンシルベニア州フィラデルフィ │ア	参照)
	Rsch 社	
	ノースカロライナ州トライアング	
	ルパーク	
TNX-832	Tanox 社	呼吸器疾患
	テキサス州ヒューストン	1.15 -10 -6
Xolair(商標)   ナスロズマゴ	Genentech 社	小児喘息
オマリズマブ	カリフォルニア州サウスサンフラ ンシスコ	(その他も参照)
	Novartis Pharmaceuticals 社	
	皮膚疾患	
  Raptiva (商標)	Genentech 社	慢性の中等度から重度のプラー
エファリズマブ	XOMA 社	ク乾癬
CNT01275	Centocor 社	乾癬
		自己免疫、消化器も参照)
Humira(商標)  ヌグロノマゴ	Abbott Laboratories 社	乾癬
アダリムマブ   TRX 4	TolerRx 社	自己免疫、消化器も参照)   乾癬
IIIA T	TO TOTAL TIME	<sup>収</sup> 無   (糖尿病も参照)
	移植	•
	· —	

ORTHOCLONE OKT (商標) 3 ムロモナブー CD3	Ortho Biotech 社	急性腎臓移植拒絶反応、心臓及び 肝臓移植拒絶反応の逆転
Simulect (商標)	Novartis	腎臓移植拒絶反応の防止
バシリキシマブ	Pharmaceuticals 社	
Zenapax (商標)	Roche 社	急性腎臓移植拒絶反応の予防
ダクリズマブ	Protein Design Labs 社	腎臓移植拒絶反応
OKT3ーガンマー1	Johnson & Johnson 社	(自己免疫、糖尿病も参照)
	その他	
	7	
NeutroSpec (商品名) テクネチウム 99m Tc	Palatin Technologies 社	虫垂炎の診断
ファノレソマブ		
CR 0002	CuraGen 社	腎炎
デノスマブ	Amgen 社	閉経後骨粗しょう症、自己免疫及
(AMG 162)	1 -	び癌も参照
メポリズマブ	GlaxoSmithKIIne 社	過好酸球増加症候群、好酸球性食
(anti-IL5 MAb)		道炎(呼吸器も参照)
Xolair(商標)	Genentech 社	ピーナッツアレルギー(呼吸器も
オマリズマブ	Tanox 社	参照)



```
10
osh, Novartis Found Symp., 263:193-205 (2004) [ [
20
30
40
50
```

```
10
20
30
40
50
```

```
П
  10
20
if et al., "Clinical Utility of Measuring Infliximab and Human Anti-Chimeric An
tibody Levels in Patients with Inflammatory Bowel Disease" □ Digestive Disease
Week | | | | | | | May 30-June 3, 2009; Chicago, IL | | | | | | | | | | | | | |
30
40
 \  \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 
50
 \  \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \,
```

```
10
20
30
40
50
```

10
20
30
40
50

```
10
20
30
40
Dis., 68(11): 1739-45 (2009)
□ □ □ Bendtzen et al., Scand. J. Gastroenterol., 44(7):774-81 (2009) □ □
50
```

```
10
 \  \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ 
20
 \  \, \square \  \  \, \square \  
30
40
-----
50
```

		2	空棒	7	w t	1	44.5	F	_	нБ	<b>5</b> 1	c:	P "	+	16	お	1+2	なは	UM	是性	स्ट	7 KR≦	全性	から	്ത	串記	各面	害	$\pm a$	抽	なけ 中心	tı									
																																								2	20
μ																																									
				_																		_	_		_			_		_	_			_		_		_	_		
		П	п.	7	П	α	_	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П		
_		П	П [	_ 7	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П		П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	:	10
П	7	П	л ( П П	_ 7	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	α		
П	7	П	п.	7	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П		П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П		
П	7	П	п Г	7	П	П	П	П	α	_	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П		
	7	П	о. П П	_ 7	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	α	_	П	П	П	П	П	П		
		П	П	_ 	П	Ш	ш	Ш	Ш	Ц	Ц	ш	L	Ш	ш	Ш	П	ш	Ш	Ш	П	Ш	ш	Ш	Ш	ш	Ш	ш	Ш	Ш	ш	ш	ш								
		П	ПІ	_	П	П	П	П	ш	П	П	ш	П		П	П				ш		_	П			П	П	П	П	П	П	П		П	П	Ш	Ц	П	Ц		
		П	ו ע חו	7	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П		_	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П		
	_	_		_	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	_	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П		
		П		1	Ш	Ш		Ш	П	Ш		11	Ш	Ш	Ш		Ш				Ш			Ш	Ш				Ш	Ш	Ш							$\Pi$	11		

# 架橋アッセイ対SE-HPLCアッセイにおける強い陽性及び陰性からの患者血清中の相対的

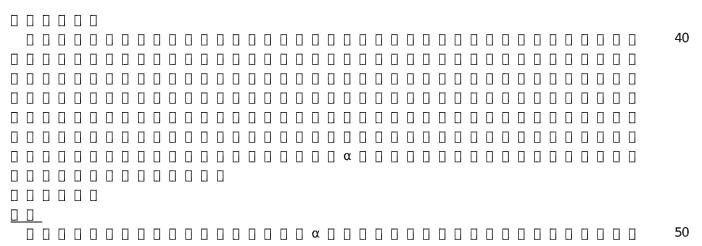
#### HACAレベルの相関

	架橋アッセイ	HPLCシフト	相関
		アッセイ	
陽性	8 2	8 1	99%
陰性	1 2	1 2	100%

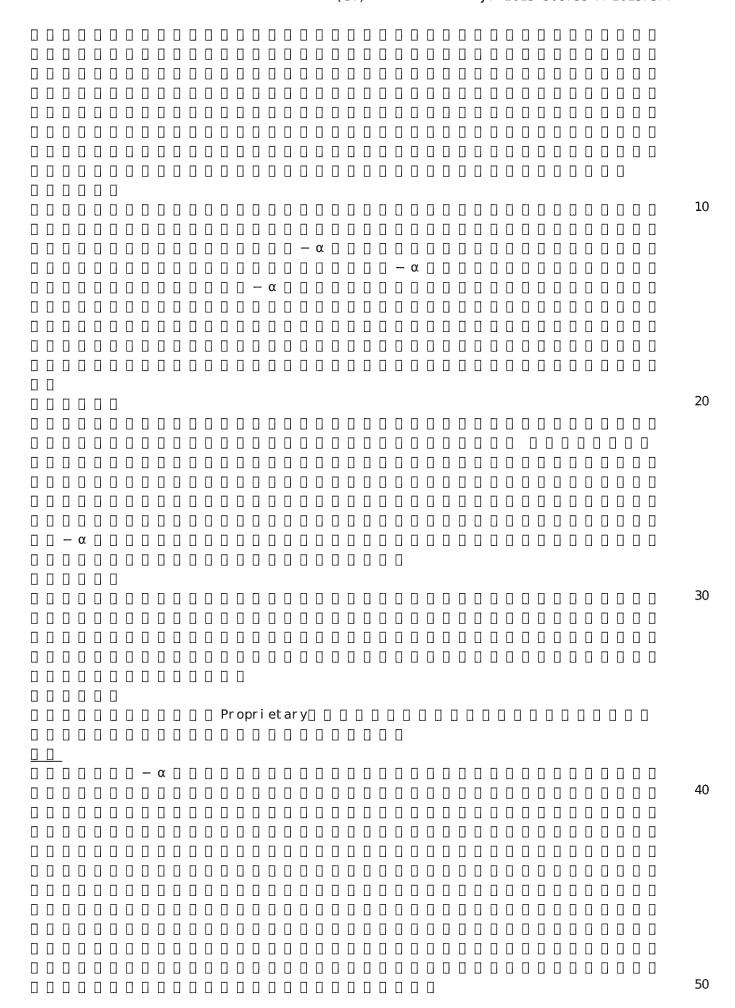
架橋アッセイ(カットオフ1.  $69 \mu g / mL$ )及びHPLCシフトアッセイ(カットオフ0. 9、結合 IFX とフリー IFX との比)を用いたHACAの血清レベルについての患者試料分析

- C 11111 - 1	,, <u> </u>	1 77 ( 47 70) ( 27110 )	C	,	H B-4-1 133 131
	患者(n)	HAC	A陽性	架橋アン	ッセイ
		架橋	HPLC	誤陰性	誤陽性
		アッセイ	アッセイ		
健常対照	50	N/A	0	N/A	N/A
IFX治療	117	24 (20. 5%)	33 (28. 2%)	9	9
された患者				(高IFX)	

誤陰性の結果は、HACA決定における架橋アッセイを妨げる高レベルのIFXを含有する患者血清によって生じるが、SE-HPLCアッセイは影響を受けない。誤陽性の結果は、架橋アッセイを妨げることがある高レベルの非特異的な干渉物質を含有する患者血清によって生じる。



20
40



```
10
20
30
40
nti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. Clin. Rev. Allergy Immunol., 38(2-
3):82-9 (2010) [
50
```

□ □ fla																																							
oge		_																													_								
rol																									_							_							
		iuma 												-										•					vi t	h	ir	nf I	ar	m	at c	or y	/ b		
owe				≘.	Α	۱m	J	•	Ga	st	rc	en	t e	ro	Ι.	,	10	)5(	5)	: 1	.13	33-	9	( 2	201	LO)													
				_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_		
	П		Ш	П			П	П		П			_	_	_			П	П	П			_			П	П	П	П		П			П		П			
	П	ПГ	] [	П	П		П		П	П		П	_	_	_		Ш	Ш	Ц		Ц		Ц	Ц	Ц					Ц			П		Ц	Ш	Ц	10	`
	П		] []	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	П	Ц	Ц		Ц	Ц	Ц																							10	,
	_			П	П	П	П	П	П		П	п	п	П	П	П	П	П		П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П		
	П			П								П	_	_	_	_	_	_					_		ш						_	П			_		_		
пп	П		J П	П	П	П	П	П	П	П	П					_	Ц		П	П		Ц		П		Ш	Ц	Ц	П	П	П		П	Ц	Ц	Ц	Ш		
	П	ПГ		П	Ш	П	П	П	П	Ц	Ш	Ш	П	П	П	Ш																							
		шц																																					
		пг	1 П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П		
пп	_	ПГ	1 П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	_	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П		
																																						20	)
																																				_	α		
	_																																						
																													_										
						_																																	
			] [																																		_	20	
										Ц	Ш				Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц				Ц		Ц		Ш								Ш		30	,
				Ц	Ц	П	Ц	П	П																														
	_			П			П	П		П	П	П	П								П	П	П		П	П	П	П				П		П	П	П			
_	_			П		П		_			П		_	_	_	_	_	_	_	_	Ξ	_	_	_	_	_	_	_		_	_	_	_	_		П	П		
			1 U	П	П						П	_	_		_	_	_	П	_	П		П	П		_	П	П		П	П	_		_		П	П	П		
<u> —</u> П	_	ПГ	1 U	П	П	П	П	П	П	П	П			_			ш		_	ш	ш	ш	ш	П	ш ] [	ш	ш	ы 1 г	ı ı	ш 1 Г		ш		ш 1 Г	ш		ш		
				П		_	_					_	_	_		_		_	_					_				_	_			л П			-		-		
ПП				л 1 Г				_	_				_													_				_		_	_		_	_	⊔ ⁄i t		
rog	-				J															J L			J L			J L	J L			J L	J L.	<b>.</b>		J L	_				
			] []																																			40	)
																														_	α	_							
								_	α	_																													
		<b>–</b> c	х —																																				
																				_	α	_																	
	_																																					_	
П	П	ПГ	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П	50	)

20

30

40

50

μ ο ο ο ο ο ο ο ο ο ο ο ο ο ο ο ο ο ο ο

モビリティシフトアッセイによって測定された患者血清中のADA及びADLレベル

	被験者(n)	性別	年齢 (歳)	ADA陽性	ADLレベル
		(男性/女性)	(平均値)		(μg/m L)
健常対照	100	38/62	18~62	0	0.76±
			(37.1)		1.00
ADL治療	114	51/63	20~69	5(4.3%)	10.80±
された			(39.9)		17.80
IBD患者					

_

モビリティシフトアッセイによって測定された患者血清中のADA及びADLのレベル

	<i></i>	. I I CO D C MINE C	- 10/C/B/日 H/F	TORDRAGA	<u>D                                    </u>
	被験者	性別	年齢	ADLレベル	ADA陽性
	(n)	(男性/女性)	(平均値)	(μg∕mL)	
健常対照	100	38/62	18~62	0.76±1.	0
			(37.1)	0 0	
ADL治療	114	51/63	20~69	10.80±1	0~4µg/mL ADL:
された			(39.9)	7.80	42のうち4(9.52%)
IBD患者					

```
10
20
30
40
50
lpha lph
```

```
10
20
30
40
50
```

10
20
30
40
50

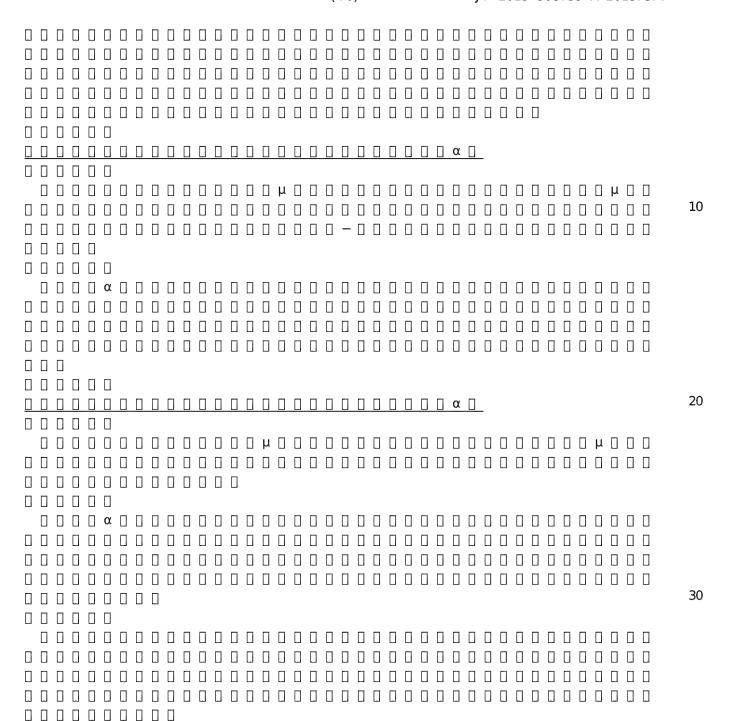
 $\ \ \, 0 \ \,$  $\ \, \square \ \, \square \ \, \alpha \ \, \square \ \ \, \square \$ 10 20 30 40 50 

```
10
20
30
40
50
```

10
20
30
50

```
 \  \  \, \square \  \  \, \square 
10
   20
30
40
```

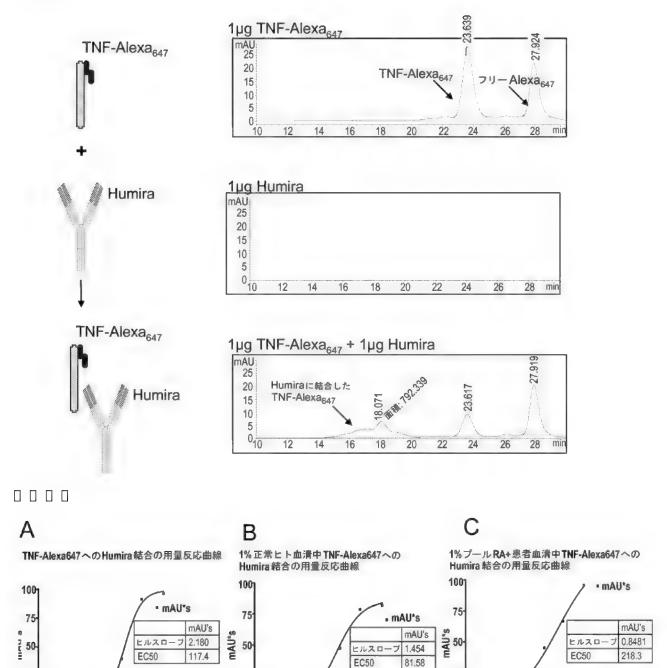
```
10
 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \  \, 0 \ 
20
30
40
50
```



25

0.0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0

Log Humira[ng]



25

0.0

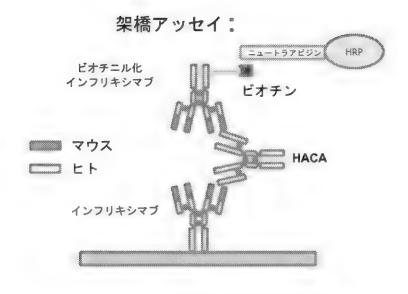
0.5 1.0 1.5 2.0

Log Humira[ng]

2.5 3.0

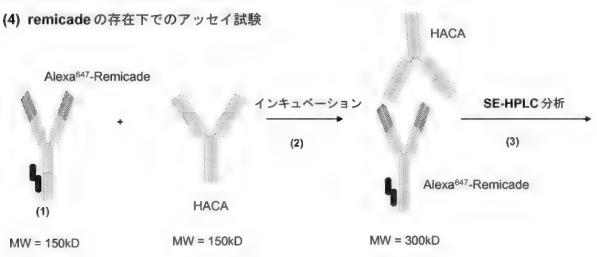
25

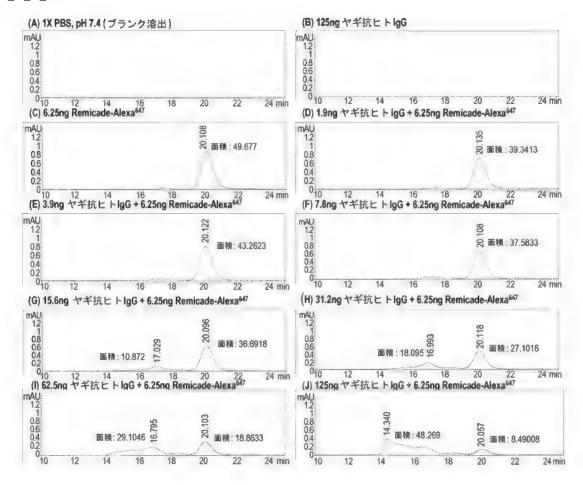
0.0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 Log Humira[ng]

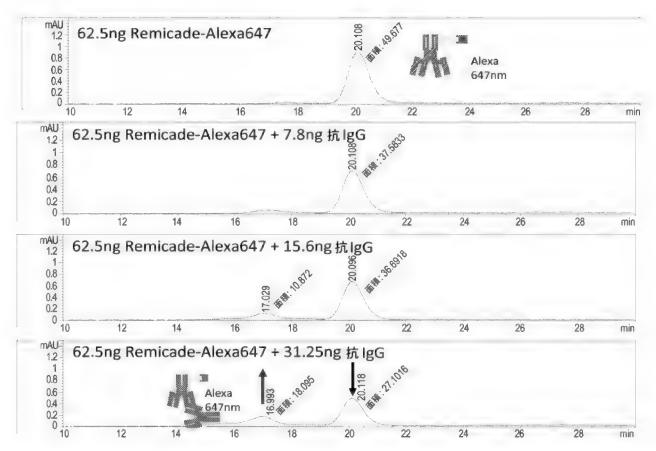


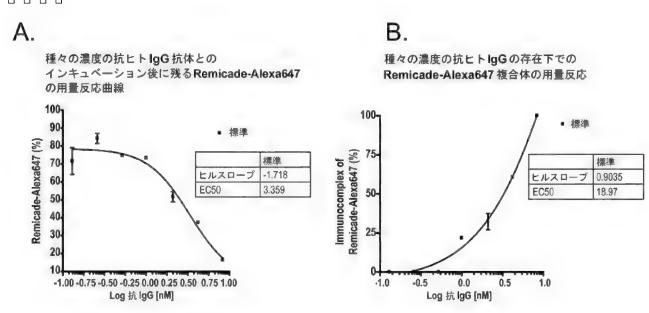
## 

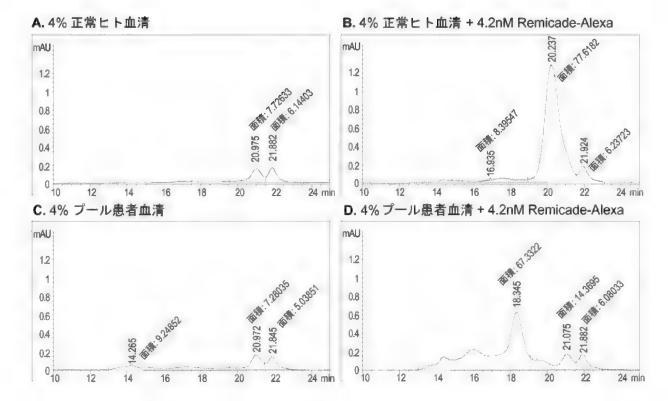
- (1) Alexa<sup>647</sup>標識されたRemicadeの調製
- (2) 患者血清 (HACA) とのインキュベーションにより複合体形成
- (3) SE-HPLCによる複合体の定量化





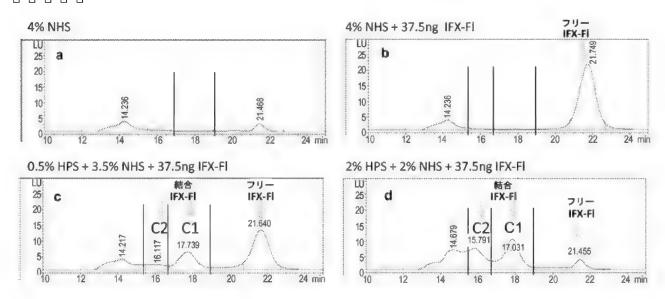


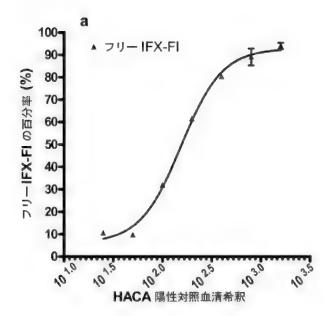


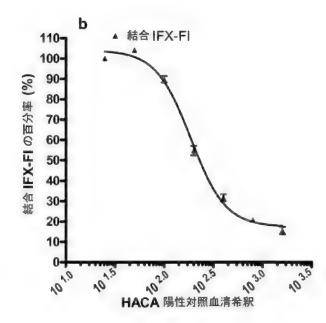


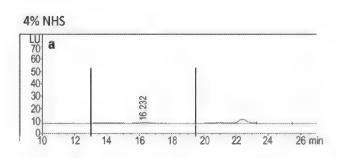
	架橋 ELISA		モビリティシフトアッセイ (4% 血清)		
登録 #	定量結果	定性結果	HACAシフト アッセイ	HACA 面積 /Remicade- 647 面積	Remicade (nM
SK07010477	22.26	陽性	陽性	0.78	3.33
SK07060083	1.41	陰性	陰性	0.1	4.06
SK07070083	1.41	陰性	陰性	0.1	8.81
SK07070305	1.41	陰性	陽性	0.46	7.34
SK07070595	1.41	陰性	陽性	0.25	8.35
SK07071213	2.48	陽性	陽性	0.16	5.30
SK07081127	22.07	陽性	陽性	0.28	3.00
SK07110035	1.41	陰性	陽性	0,18	>66.7
SK07141447	2.62	陽性	陽性	0.42	2.43
SK07171059	10.11	陽性	陽性	18.02	2.59
SK07171095	10.03	陽性	陽性	0.24	2.24
SK07210210	9.26	陽性	陽性	0.8	< 0.67
SK07231216	25.58	陽性	陽性	完全なシフト	1.34
SK07310149	2.74	陽性	陽性	0.21	< 0.67
SK08040168	22.21	陽性	陽性	完全なシフト	< 0.67
SK08051035	9.72	陽性	陽性	8.7	1.89
SK08070307	2.49	陽性	陽性	0.23	3.14
SK08120222	9.2	陽性	陽性	0.25	< 0.67
SK08260093	23.15	陽性	陽性	0.48	1.04
SK08260783	2.67	陽性	陽性	0.25	3.30
62.5ng Remicade - 647				0.12	
100ng TNF - 647					< 0.67

	架橋 HACA アッセイ	ビオチン及びDIG をベース としたホモジニアス 架橋 ELISA	本発明の HACA アッセイ
アッセイ フォーマット	HRP アビジン ビオ・ Remicade HACA Remicade	HRP-抗DIG DIG-Remicade HACA ビオ-Remicade アビジン	FI-Remicade HACA + + 複合体
非特異的 バックグランド干渉	高	高	低
感度	低	中	高
偽陽性及び 偽陰性の可能性	高	高	低
IgG4 HACA 検出	なし	なし	あり
lgイソタイプ 検出	なし	なし	あり
試料中薬剤の 許容度	不充分	不充分	充分

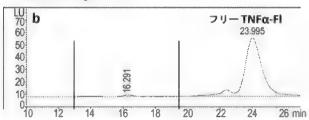




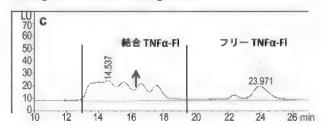




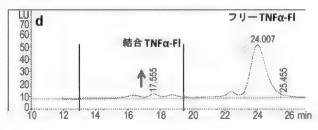


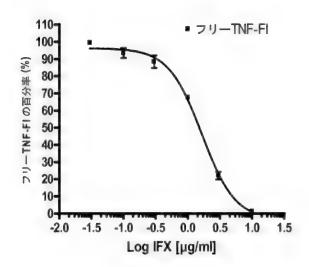


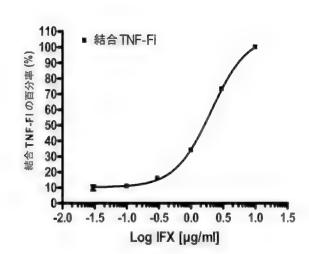




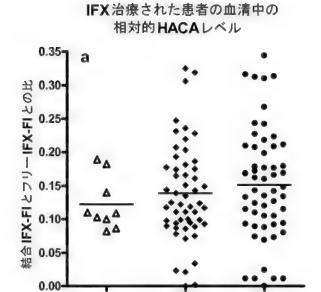
30ng IFX + 4% NHS + 100ng TNF $\alpha$ -FI







## 

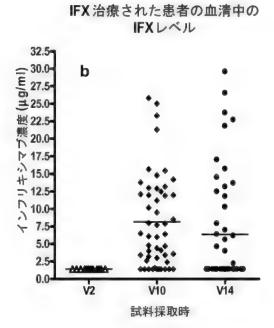


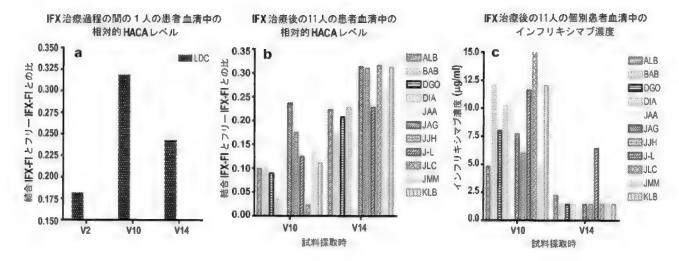
V10

試料採取時

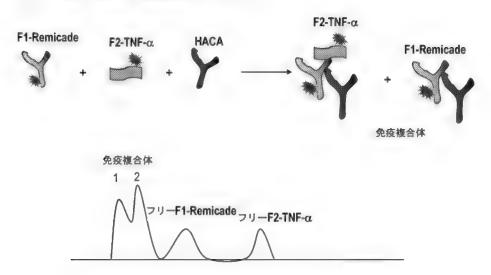
V14

V2

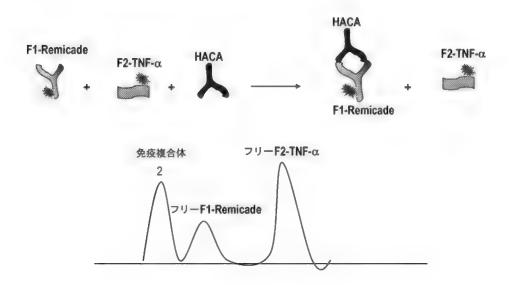


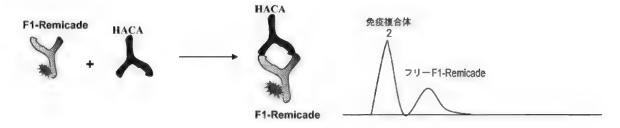


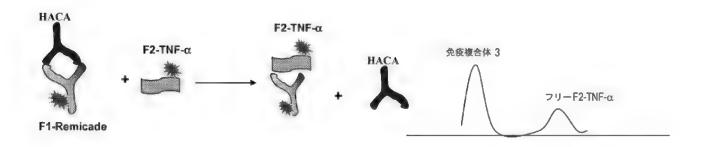
# A. 非中和性 HACA アッセイ

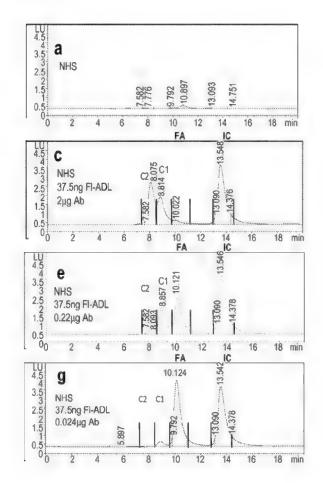


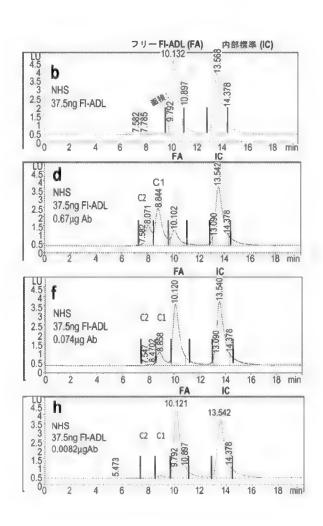
# B. 中和性 HACA アッセイ

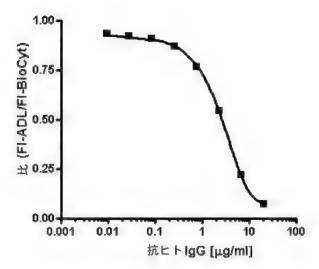


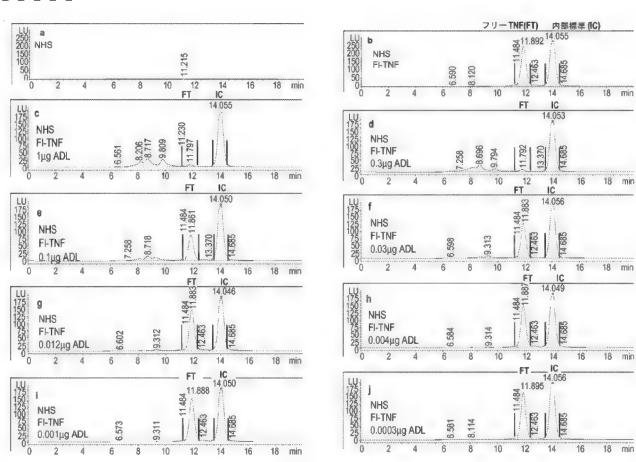


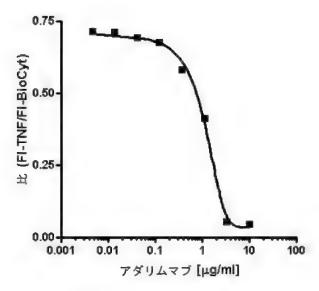




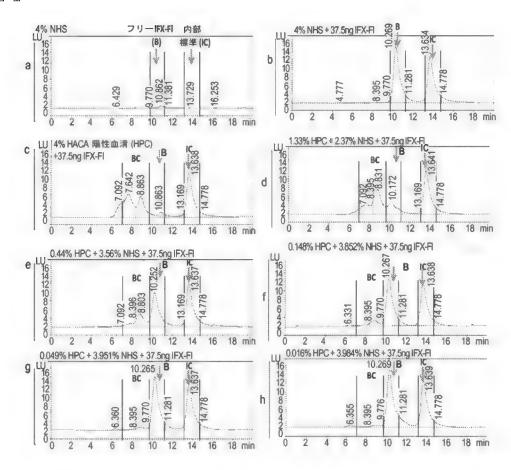


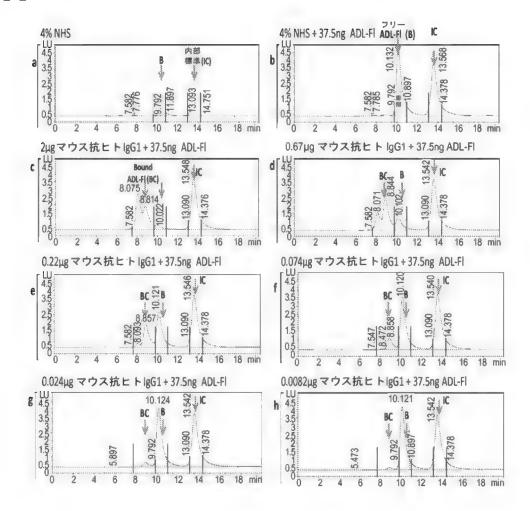


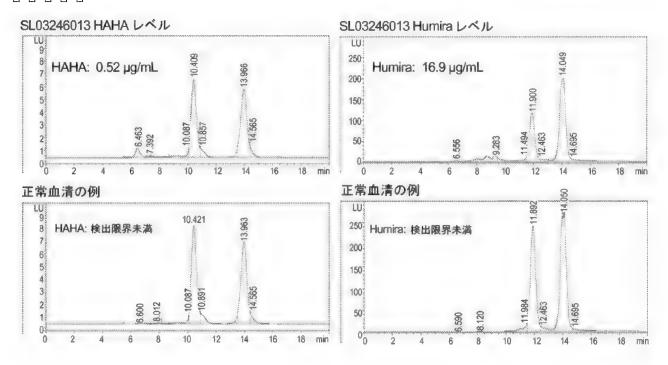




ヒルスロープ	-1.813	
EC50	1.213	







□ □ □ □ □ 2013508739000001. xml

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT international application No PCT/US2010/054125 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/50 G01N33/564 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) **G01N** Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No. US 2009/035216 A1 (SVENSON MORTEN [DK] ET AL) 5 February 2009 (2009-02-05) X 1 - 84abstract; figure 1 paragraph 6, last sentence paragraph [0057] - paragraph [0059] paragraph [0082] paragraph [0097] paragraph [0138]; examples -/--X Further documents are listed in the continuation of Box C. X See patent family annex. Special categories of cited documents : \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as epecified) "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such docu-ments, such combination being obvious to a person skilled in the art. "O" document referring to an oral disolosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "&" document member of the same patent family Date of the actual completion of the international search Date of mailing of the international search report 15 March 2011 29/03/2011 Name and mailing address of the ISA/ Authorized officer European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 Luis Alves, Dulce

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2010/054125

		PCT/US2010/054125
C(Continue	Nition). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BENDTZEN KLAUS ET AL: "Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab", ARTHRITIS & RHEUMATISM, vol. 54, no. 12, December 2006 (2006-12), pages 3782-3789, XP002626408, ISSN: 0004-3591 abstract p.3782 - "Serum testing"; page 3783, left-hand column	22,75
A	CHEIFETZ A ET AL: "MONOCLONAL ANTIBODIES: IMMUNOGENICITY, AND ASSOCIATED INFUSION REACTIONS", MOUNT SINAI JOURNAL OF MEDICINE, JOHN WILEY & SONS, INC, NEW YORK, NY, US, vol. 72, no. 4, 1 July 2005 (2005-07-01), pages 250-256, XP008059895, ISSN: 0027-2507 abstract page 251, left-hand column, last paragraph - right-hand column, paragraph 1	1-74
A	CANAN AYBAY ET AL: "Demonstration of specific antibodies against infliximab induced during treatment of a patient with ankylosing spondylitis", RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL; CLINICAL AND EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 26, no. 5, 1 March 2006 (2006-03-01), pages 473-480, XP019335344, ISSN: 1437-160X, DOI: DOI:10.1007/S00296-005-0085-0 abstract page 475, right-hand column, paragraph 3 - page 476, left-hand column, paragraph 1	41,59

### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International application No PCT/US2010/054125

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009035216 A1	05-02-2009	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

```
(51) Int. a.
                              [] [] [] 31/519
                 (2006.01)
                                        39/395
                                                   [] [] [] 29/00
                 (2006.01)
                                        31/519
                                <u>ПППП 37/00</u>
                 (2006.01)
                                        29/00
                                0000
         31/12
                 (2006.01)
                                37/00
  0000
         31/04
                 (2006.01)
                                31/12
  [] [] [] 33/00
                 (2006.01)
                                31/04
  [] [] [] 35/00
                 (2006.01)
                                33/00
  [] [] [] 25/00
                 (2006.01)
                                        35/00
                                (2006.01)
                                25/00
          1/04
                 (2006.01)
                                        19/02
  1/04
                                (32) 🛮 🖂 🖂
               [] [] 22[] 5[] 17[] (2010. 5. 17)
(33) 🛮 🗎 🗎 🗎
               \sqcap \sqcap (US)
(31) [ [ ] [ ] [ ] [ 61/351, 269
(32) 🛮 🗎 🖂
               [ ] 22[ 6] 3[ (2010.6.3)
(33)
               [] [] (US)
(32) 🛮 🗎 🖂
               (33)
               □ (US)
(32) 🛮 🗎 🗎
               [] [] 22[] 10[] 15[] (2010. 10. 15)
(33)
               \Pi \Pi \text{ (US)}
(81) 🛮 🖂 🖂
               AP(BW/G+, GM, KE, LR, LS, MW/MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW, EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T] , T
M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI , FR, CB, CR, H-R, H-J, I E, I S, I T, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NQ, PL, PT, RQ, R
S, SE, SI , SK, SM, TR) , OA(BF, BJ , CF, CG, CI , CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG) , AE, AG, AL, AM, AQ, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG BH, BR, BW/BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DX, DM/DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, CB, CD, CE, CH, GM/GT, HN, HR, HJ, I
D.I.L., I.N. I.S., I.P., KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW/MK, MY, MZ, NA, NG, N., NO
, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RQ, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW
(72) 🛮 🗎 🖂
        (72) 🛮 🗎 🖂
         (72)
         [ [ [ [ ] ] 40085 AA14 EE01 GG01
           4C086 A401 A402 CB09 N420 ZA02 ZA66 ZA96 ZB07 ZB11 ZB26
                ZB33 ZB35 ZB37
```